

Aspectos da COVID-19 como fatores de risco para a infecção ou reativação da coccidioomicose: uma revisão sistemática

COVID-19 aspects as risk factors for coccidioomycosis infection or reactivation: a systematic review

Aspectos de la COVID-19 como factores de riesgo para la infección o reactivación de la coccidioomicosis: una revisión sistemática

Recebido: 07/09/2022 | Revisado: 15/09/2022 | Aceitado: 16/09/2022 | Publicado: 23/09/2022

Antonio Neres Norberg

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-4586>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: antoniorberg@gmail.com

Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4492-4614>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: paulonorberg@gmail.com

Fernanda Castro Manhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3225-5134>
Universidade Estadual do Norte Fluminense, Brasil
E-mail: castromanhaes@gmail.com

Bianca Magnelli Mangiavacchi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-4869>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: bmagnelli@gmail.com

Simone de Oliveira Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9851-6990>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: simone.odontopediatria@gmail.com

Renato Mataveli Ferreira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3520-3882>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: renatomatavelifilho@gmail.com

Lígia Cordeiro Matos Faial

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2586-2443>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: licordeiromatos@yahoo.com.br

Thaís Rigueti Brasil Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6533-4189>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: thaisrigueti@gmail.com

Clara dos Reis Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-8341>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: clara_biol@yahoo.com.br

Claudia Caixeta Franco Andrade Colete

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4021-5693>
Faculdade Metropolitana São Carlos, Brasil
E-mail: claudiacfa@yahoo.com.br

Resumo

A coccidioomicose é uma micose profunda causada por fungos dimórficos do gênero *Coccidioides*. As manifestações clínicas da infecção por *Coccidioides* spp. podem ser bastante diversificadas. A principal forma clínica da coccidioomicose é a infecção respiratória cujos sinais e sintomas mais frequentes são tosse, dispneia, dor torácica, febre, artralgia, mialgia, fadiga e perda de peso. A coccidioomicose pulmonar, especialmente na sua manifestação como pneumonia aguda, pode ser facilmente confundida com outras pneumopatias, incluindo a COVID-19. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão sistemática de casos de coccidioomicose em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 ou que desenvolveram essa micose no período posterior à COVID-19. O contexto da COVID-19 e seu tratamento com corticoesteroides podem facilitar a infecção por *Coccidioides* spp. ou a reativação de infecções latentes desse fungo. O principal risco à vida daqueles acometidos pela coccidioomicose concomitante ou posterior à COVID-19 é o

diagnóstico tardio. O uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19 e a diabetes são os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento da infecção pelo *Coccidioides* spp. ou a reativação da infecção fúngica latente. Exames laboratoriais de biópsia e de cultivo de material das vias aéreas e lesões cutâneas, além de sorologia para diagnóstico da coccidioidomicose devem ser incorporados à rotina de avaliação de infecções secundárias na COVID-19 e pneumopatias subsequentes à infecção pelo SARS-CoV-2, especialmente em indivíduos mais suscetíveis nas regiões de alta endemicidade.

Palavras-chave: Coccidioidomicose; *Coccidioides* spp.; COVID-19; Pós-COVID-19; Infecção Secundária; Doenças negligenciadas.

Abstract

Coccidioidomycosis is a deep mycosis caused by dimorphic fungi of the genus *Coccidioides*. Clinical manifestations of *Coccidioides* spp. infection can be considerably diverse. The main clinical form of coccidioidomycosis is respiratory infection which most frequent signs and symptoms are cough, dyspnea, chest pain, fever, arthralgia, myalgia, fatigue, and weight loss. Pulmonary coccidioidomycosis, especially acute pneumonia, can be easily confused with other pneumopathies, including COVID-19. The aim of this manuscript is to perform a systematic review coccidioidomycosis cases in patients with SARS-CoV-2 infection or individuals who developed this mycosis in the period after COVID-19. The context of COVID-19 and its treatment with corticosteroids ease the infection with *Coccidioides* spp. or reactivation of latent infections of this fungus. The main life risk for those affected by coccidioidomycosis concurrent or subsequent to COVID-19 is late diagnosis. The use of corticosteroids in the treatment of COVID-19 and diabetes are the most relevant risk factors for the development of infection with *Coccidioides* spp. or the reactivation of latent fungal infection. Laboratory biopsy and culture tests of patient's airways and skin lesions, as well as serology to diagnose coccidioidomycosis, should be incorporated into the routine evaluation of secondary infections in COVID-19 and pneumopathies subsequent to SARS-CoV-2 infection, mainly among more susceptible individuals in regions of high endemicity.

Keywords: Coccidioidomycosis; *Coccidioides* spp.; COVID-19; Post-COVID-19; Secondary infection; Neglected diseases.

Resumen

La coccidioidomicosis es una micosis profunda causada por hongos dimórficos del género *Coccidioides*. Las manifestaciones clínicas de la infección por *Coccidioides* spp. pueden ser muy diversas. La principal forma clínica de la coccidioidomicosis es la infección respiratoria cuyos signos y síntomas más frecuentes son tos, disnea, dolor torácico, fiebre, artralgia, mialgia, fatiga y pérdida de peso. La coccidioidomicosis pulmonar, especialmente en su manifestación como neumonía aguda, puede confundirse fácilmente con otras neumopatías, incluida la COVID-19. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de los casos de coccidioidomicosis en pacientes con infección por SARS-CoV-2 o que desarrollaron esta micosis en el periodo posterior a la COVID-19. El contexto de COVID-19 y su tratamiento con corticosteroides puede facilitar la infección por *Coccidioides* spp. o la reactivación de infecciones latentes de este hongo. El principal riesgo para la vida de los afectados por la coccidioidomicosis concomitante o posterior a la COVID-19 es el diagnóstico tardío. El uso de corticosteroides en el tratamiento de la COVID-19 y la diabetes son los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de la infección por *Coccidioides* spp. o la reactivación de la infección fúngica latente. La biopsia y estudios laboratoriales de cultivo del material de las vías respiratorias y de las lesiones cutáneas, así como la serología para diagnosticar la coccidioidomicosis, deben incorporarse a la evaluación rutinaria de las infecciones secundarias en la COVID-19 y las neumopatías posteriores a la infección por el SARS-CoV-2, especialmente en los individuos más susceptibles de las regiones de alta endemicidad.

Palabras clave: Coccidioidomicosis; *Coccidioides* spp.; COVID-19; Post-COVID-19; Infección secundaria; Enfermedades negligenciadas.

1. Introdução

A coccidioidomicose é uma micose profunda causada por fungos dimórficos do gênero *Coccidioides*. De acordo com Kirkland et al. (2022), *Coccidioides* foi incluído na Família Onygenaceae após a análise do DNA das duas espécies do gênero. Até o ano de 1986, a única espécie conhecida era *Coccidioides immitis*, porém avanços na análise da estrutura filogeográfica permitiram reconhecer que o clado dos organismos no Texas, América Central e América do Sul possuía divergência suficiente para a classificação como uma nova espécie, nomeada *Coccidioides posadasii*. As duas espécies produzem patogenias similares, clinicamente e fenotipicamente indistinguíveis. Fisher et al. (2001) avaliaram a variabilidade genética de *Coccidioides* spp. no continente americano e sugeriram que os organismos que ocorrem na América do Sul colonizaram esse continente ao mesmo tempo em que o *Homo sapiens* chegou a essa região geográfica. Esses autores indicam que *Coccidioides* spp. expandiu sua área de ocorrência em codispersão com o hospedeiro humano.

A primeira descrição do patógeno foi realizada em 1892 na Argentina, em um soldado que apresentava lesões ulcerativas na pele da face. A biópsia revelou organismos com aparência de protozoário, sendo descrito como um coccídeo pelo pesquisador médico Alejandro Posadas (Crum, 2022; Kollath et al., 2019; Kirkland et al., 2022). No fim da década de 1890, um caso clínico similar foi descrito na Califórnia, Estados Unidos da América, em que um indivíduo com lesões cutâneas evoluiu para o óbito e a necropsia revelou o comprometimento dos pulmões, linfonodos, peritônio, fígado e outros órgãos por estruturas leveduriformes. Essas estruturas examinadas ao microscópio foram consideradas como semelhantes a coccídios, e os pesquisadores Gilcrest e Rixford nomearam o organismo *Coccidioides immitis*. Posteriormente, esses mesmos pesquisadores descobriram que o organismo não era um protozoário, mas um fungo dimórfico (Crum, 2022).

Os fungos do gênero *Coccidioides* possuem um ciclo de vida incomum. O processo infeccioso inicia-se pela inalação de artroconídios, que são as formas de propagação assexuada do fungo no ambiente. No estágio ambiental, *Coccidioides* spp. desenvolve-se como micélio vegetativo, com formação de hifas hialinas divididas em septos, e apresentando ramificações. O amadurecimento dessas estruturas evolui para a forma de artroconídios, que são alternados por células estéreis denominadas “células disjuntoras”, responsáveis pela liberação de cada artroconídio ao fim do processo de maturação (Brandt et al., 2011; Deus-Filho et al., 2010). Ainda são desconhecidas as condições requeridas para esse crescimento e maturação. Há evidências de que fontes de queratina e períodos de seca tenham um papel importante no ciclo de desenvolvimento de *Coccidioides* spp. (Kollath et al., 2020). Uma vez estabelecido no pulmão do hospedeiro, os artroconídios não são fagocitados por macrófagos em razão de seu tamanho de 3 a 5 μm (Brennan-Krohn et al., 2017; Cordeiro et al., 2021). Após a implantação no pulmão, o artroconídio transforma-se em uma estrutura especializada chamada esférula. A esférula aumenta de tamanho através de diversas divisões nucleares, produzindo grandes estruturas que podem alcançar 100 μm de diâmetro, preenchidas com até 300 endosporos (Brennan-Krohn et al., 2017; Kollath et al., 2019; Peláez-Jaramillo et al., 2021). Após a maturação, a parede celular da esférula se rompe, liberando os endosporos. Cada endosporo evolui para uma nova esférula. Os endosporos podem ser fagocitados por células do sistema imune do hospedeiro, pois possuem tamanho reduzido. *Coccidioides* podem se desenvolver tanto em ambiente extracelular como intracelular, e nesse último caso, a multiplicação e o aumento de volume das esférulas ocasionam o rompimento das células do hospedeiro (Brandt et al., 2011; Brennan-Krohn et al., 2017; Cordeiro et al., 2021; Kollath et al., 2021). O estágio sexuado do ciclo de vida desse parasito ainda não foi esclarecido, mas aparentemente ocorre com relativa frequência (Kollath et al., 2019). Os endosporos disseminam-se pelos pulmões, ocasionando a forma clínica mais comum da doença, ou podem alcançar outros órgãos através da circulação sanguínea (Brennan-Krohn et al., 2017; Cordeiro et al., 2021; Kollath et al., 2021).

As manifestações clínicas da infecção por *Coccidioides* spp. podem ser bastante diversificadas. Estima-se que cerca de 60% dos pacientes apresentem infecção assintomática (Brennan-Krohn et al., 2017; Kollath et al., 2020; Cordeiro et al., 2021). A principal forma clínica observada é a infecção respiratória cujos sinais e sintomas mais frequentes são tosse, dispneia, dor torácica, febre, artralgia, mialgia, fadiga e perda de peso. A sintomatologia é observada aproximadamente três semanas após a aspiração dos artroconídios. Pacientes que apresentam eritema nodoso ou multifórmico possuem prognósticos mais favoráveis pois essas manifestações são consequências da resposta imune adequada (Stockamp e Thompson, 2016; Cordeiro et al., 2021; Kollath et al., 2020). Infecções respiratórias primárias causadas por *Coccidioides* spp. podem regredir espontaneamente mesmo sem terapia antifúngica, ou persistir para a forma crônica, assim considerada quando os sinais e sintomas se manifestam por mais de seis semanas. As formas clínicas extrapulmonares são menos frequentes, e ocorrem em 5% dos pacientes imunocompetentes (Parish & Blair, 2008). A manifestação cutânea é a mais frequente das formas extrapulmonares, porém a apresentação clínica mais severa é a meningite, que ocasiona altas taxas de mortalidade quando não há diagnóstico e tratamento adequado. Outras manifestações extrapulmonares são verificadas no sistema musculoesquelético, sistema linfático e pericárdio. A doença sistêmica ocorre principalmente em indivíduos imunocomprometidos e em mulheres na fase final da gestação. Coccidioidomicose

disseminada pode ser fatal se não tratada adequadamente (Cordeiro et al., 2021).

A coccidioidomicose pulmonar, especialmente na sua manifestação como pneumonia aguda, pode ser facilmente confundida com outras pneumonias causadas por diversos patógenos (Febbo & Ketai, 2021; Cordeiro et al., 2021). As apresentações clínicas da coccidioidomicose e da COVID-19 podem ser extremamente variáveis e, para além da coinfeção, a infecção fúngica pode ser confundida com a virose aguda causada pelo SARS-CoV-2 durante o evento pandêmico (Aduroja et al., 2021; Heaney et al., 2021; Shah et al., 2020; Benedict et al., 2021; Chen et al., 2021; Kole, 2022; Shah et al., 2021; Shah et al., 2020; Zavala & Stark, 2021). Apresentações atípicas ou a falta de repertório médico no processo de avaliação dos quadros clínicos podem induzir a diagnósticos errôneos, pois podem mimetizar outras patologias como pneumonia, tuberculose, câncer testicular, infecção aórtica, artrite séptica poliarticular, disfunção das cordas vocais e choque séptico com falência múltipla de órgãos (Boro et al., 2022).

Espécies do gênero *Coccidioides* são encontradas em regiões que compartilham condições edafoclimáticas bem específicas, caracterizados por zonas desérticas ou semiáridas do continente americano, com predomínio em locais com solos com pH alcalino. *Coccidioides immitis* ocorre no sudeste da Califórnia e foi recentemente descrito no estado de Washington, Estados Unidos da América. *Coccidioides posadasii* ocorre nos estados de Nevada, Arizona, Texas, Utah, em parte do México, Guatemala, Honduras, Colômbia, Venezuela, Brasil, Bolívia, Paraguai e Argentina (Cordeiro et al., 2021; Laniado-Laborín et al., 2019; Williams & Chiller, 2022; Boro et al., 2022). Gorris et al. (2019) avaliaram a progressão da epidemiologia de *Coccidioides* spp., indicando que além do aumento da incidência das infecções por esse fungo, a ocorrência de casos fora das áreas endêmicas é cada vez mais frequente. Esse fato pode ser interpretado como resultado de recentes mudanças climáticas que expandem a área de endemicidade para regiões que enfrentam escassez hídrica devido a essas mudanças (Gorris et al., 2019). As doenças causadas por *Coccidioides* spp. apresentaram um aumento na incidência de mais de cinco vezes quando comparados os anos de 2000 e 2018 (Febbo & Ketai, 2021). Mesmo assim, muitos autores consideram que o número de casos de coccidioidomicose é amplamente subestimado (Febbo & Ketai, 2021; Cordeiro et al., 2021; Williams & Chiller, 2022; Boro et al., 2022; Laniado-Laborín et al., 2018; Kollath et al., 2019).

De acordo com Cordeiro et al. (2021), a coccidioidomicose ocorre no Brasil somente na região nordeste. Até o ano de 2021 foram registrados 136 casos de coccidioidomicose nos estados do Piauí (94 casos), Ceará (30 casos), Maranhão (6 casos), Pernambuco (4 casos) e Bahia, (2 casos). Todos os casos registrados foram em indivíduos do sexo masculino com idades entre 11 e 82 anos e praticamente todos participaram de caça a tatus pelo menos duas semanas antes dos sintomas e ocorreram na estação seca, condizente com as condições ambientais necessárias para a maturação dos artroconídios indicada por Kollath et al. (2019). Entre os 136 casos registrados no Brasil, 134 apresentaram forma clínica pulmonar aguda e apenas dois pacientes desenvolveram a doença crônica. Eritemas nodoso ou multiforme foram manifestações cutâneas registradas em 32 pacientes e um paciente desenvolveu pericardite (Cordeiro et al., 2021).

Uma parcela importante dos agravos e mortalidade entre pacientes com síndrome respiratória aguda decorrente da COVID-19 pode ser atribuída a infecções secundárias causadas por fungos (Norberg et al., 2021a; Norberg et al., 2021b; Segrelles-Calvo et al., 2020). Pacientes que desenvolvem a forma grave da COVID-19 são susceptíveis a infecções secundárias por fungos tanto em virtude do esgotamento do sistema imune quanto em consequência da imunomodulação por medicamentos na tentativa de interromper a tempestade de citocinas (Mina et al., 2022; Noenigl et al., 2022). A disrupção do equilíbrio do sistema imune inato pode persistir após a cura da COVID-19 (Cheon et al., 2021), favorecendo infecções fúngicas mesmo no período inicial de convalescência. Indivíduos com supressão da imunidade celular podem experimentar a reativação de infecções por *Coccidioides* adquiridas em anos anteriores que permaneceram em estado latente nos pulmões, contidas pela barreira imune (Galgiani et al., 2005; Kirkland & Fierer, 2018). Nesse sentido, é importante investigar a possibilidade de infecção por *Coccidioides* spp. no contexto da COVID-19, que pode ser um fator de ressurgência de infecções latentes.

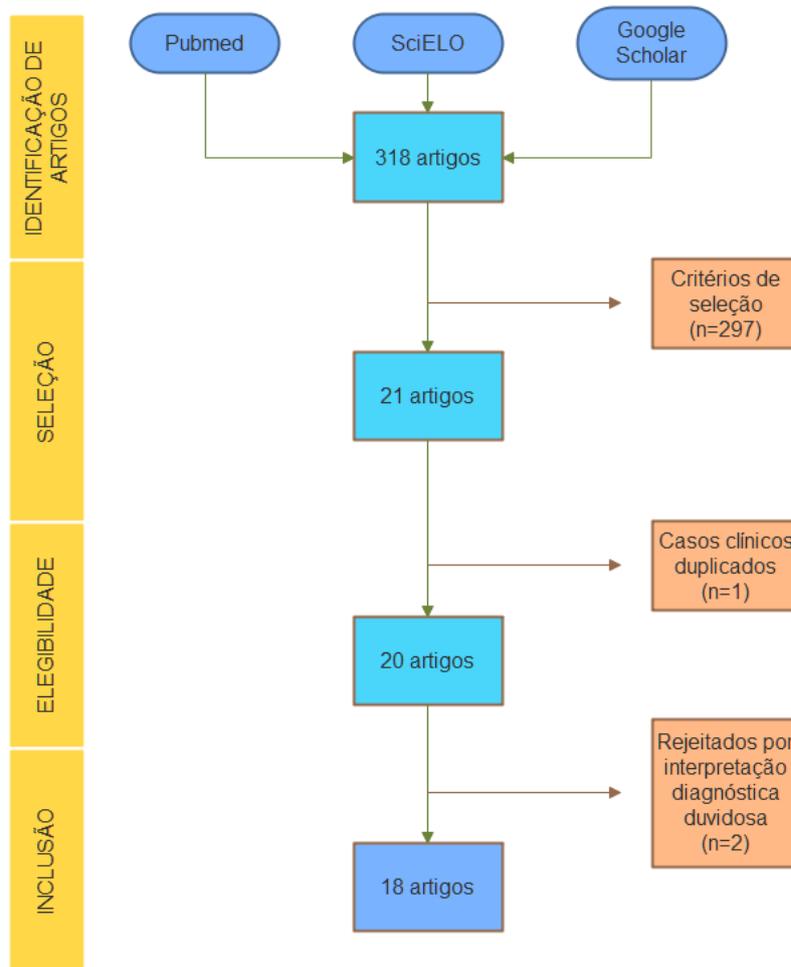
O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão sistemática de casos de coccidioidomicose em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 ou que desenvolveram essa micose no período posterior à COVID-19.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática seguindo a proposta metodológica de Moher et al. (2009) em “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses” (modelo PRISMA). A investigação foi orientada segundo a questão norteadora: “Qual a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a possível coinfeção ou reativação da infecção fúngica por *Coccidioides* spp.?”. Considerando o reduzido número de publicações, as limitações restringiram-se à avaliação dos critérios técnico-científicos de determinação da infecção concorrente entre os patógenos ou onexo fisiopatológico entre a infecção prévia pelo SARS-CoV-2 e contexto de tratamento como fator desencadeante da reativação da infecção por *Coccidioides* spp..

A revisão avaliou artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar. Os descritores utilizados, em diversas combinações, foram: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”; “*Coccidioides* spp.”, “*Coccidioides immitis*”, “*Coccidioides posadasii*”, “Valley fever”, “coccidioidomycosis”. Foram incluídos artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, com recorte temporal de publicação entre o ano de 2019 e o mês de setembro de 2022, que apresentavam relatos de caso de infecção concorrente entre o SARS-CoV-2 e *Coccidioides* spp. e relatos de caso de coccidioidomicose subsequente à infecção pelo SARS-CoV-2. Após a leitura de cada artigo e relato de caso, foi selecionado o material que apresentou consistência com o tema pesquisado. Em seguida, foi realizada a avaliação do material selecionado e a redação dos aspectos mais importantes para fins de análise. O critério de exclusão foi aplicado a artigos de revisão, artigos de opinião, artigos com dados incompletos ou cuja interpretação diagnóstica foi duvidosa. A lógica de seleção do material de referência para a revisão está ilustrada no fluxograma (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do processo de triagem das publicações.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Shah et al. (2020) descreveram um caso de um homem de 48 anos com coccidioidomicose crônica. O paciente era refratário a terapias e atendimento médico. Esse indivíduo apresentava diabetes não controlada. O paciente compareceu ao centro de atenção primária à saúde após três dias apresentando febre, tosse e dor corporal. Foi diagnosticada bronquite, com prescrição de Azitromicina. Dois dias depois, o paciente foi atendido no setor de emergência apresentando fraqueza, tosse progressiva, febre e dores no corpo. Todos os sinais vitais estavam normais, incluindo o índice de saturação de oxigênio, de 99%. Entre os exames laboratoriais, a glicemia apresentou-se elevada, com 317mg/dL. O exame de raio-x revelou o aumento de uma lesão cavitária preexistente no lobo superior do pulmão direito, e a tomografia computadorizada evidenciou discretos infiltrados periféricos em ambos os pulmões. A sorologia para *Coccidioides* spp. foi realizada pela reação de fixação do complemento, que revelou positiva com um título de 1:32. O exame de PCR também foi positivo para SARS-CoV-2.

Chang et al. (2020) descreveram um relato de caso de uma mulher de 48 anos portadora de insuficiência cardíaca, que foi atendida no setor de emergência de um hospital na Califórnia apresentando falta de ar. Após o atendimento na emergência, a paciente teve diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 e recebeu alta com recomendação de tratamento com Azitromicina. Após três dias, a paciente retornou com a piora dos sintomas, incluindo cefaleia, tosse, falta de ar. A avaliação clínica inicial registrou febre alta de 38,2°C. A frequência respiratória foi de 20 movimentos por minuto, com taxa de oxigenação sanguínea de 93%, o

que justificou o uso de 3 litros de oxigênio por hora através de sonda nasal. Os exames de imagem radiológica demonstraram diminuição do volume pulmonar, sem evidência de embolia, porém com imagem compatível com pneumonia atípica no lobo inferior direito. A progressão dos sintomas respiratórios e a possibilidade de pneumonia bacteriana em coinfeção com o SARS-CoV-2 orientou a terapia com Ceftriaxona, Azitromicina e Dexametasona. Também foi iniciado o tratamento com Remdesivir e plasma de convalescente para a infecção pelo SARS-CoV-2. Como a coccidioidomicose é endêmica na Califórnia, foi solicitada a sorologia e a infecção foi confirmada pela positividade de IgM e IgG, com reação de fixação de complemento com título de 1:2. Foi iniciado o tratamento com Fluconazol e os sintomas da pneumonia cessaram em cinco dias. A paciente recebeu alta médica no nono dia após a internação com indicação do uso de Fluconazol e Dexametasona.

Kabadi et al. (2022) descreveram a reativação da coccidioidomicose pulmonar em um paciente que apresentou pneumonia pelo SARS-CoV-2. Um homem de 61 anos, morador da Califórnia, apresentou fadiga e dispnéia progressiva, além de hipóxia em decorrência da COVID-19, necessitando de suplementação de oxigênio por cânula nasal. O paciente tinha histórico de coccidioidomicose pulmonar diagnosticada em 2017 e tratada com sucesso. A imagem radiográfica do tórax demonstrou inúmeros nódulos inferiores a 2mm nos lobos superiores dos pulmões. O tratamento da COVID-19 foi realizado com o medicamento Remdesivir e Dexametasona, e o paciente recebeu alta após cinco dias. Dez dias após a alta médica, retornou com grave falta de ar, taquipneia e respiração forçada. Em razão da grave hipoxemia observada, foi realizada a oxigenoterapia através de cânula nasal de alto fluxo. A tomografia computadorizada de tórax demonstrou grandes opacidades bilaterais pulmonares, diversas novas lesões nodulares no lobo pulmonar direito, algumas com cavitação, e processos de embolia pulmonar. Foi iniciado o tratamento com altas doses de Metilprednisolona e anticoagulantes para reduzir a embolia. O exame sorológico de fixação do complemento revelou a reativação da coccidioidomicose, com título de 1:64. O tratamento escolhido foi com o Fluconazol. O paciente recuperou-se e recebeu alta médica com seguimento da oxigenoterapia e tratamento com Fluconazol por tempo indeterminado.

Os pesquisadores Huff et al. (2022) realizaram uma pesquisa entre pacientes internados na Clínica Mayo, Arizona, Estados Unidos da América, e identificaram 60 casos de coccidioidomicose coincidente com infecção do SARS-CoV-2. Entre esses pacientes, 7 (11,7%) desenvolveram novas infecções pelo *Coccidioides* spp. ou tiveram a reativação da infecção latente desse fungo. A análise retrospectiva da evolução do histórico de saúde das duas doenças concomitantes nesses pacientes demonstrou que o único fator de risco para a progressão ou desenvolvimento da coccidioidomicose foi o uso de Dexametasona para controle dos efeitos agudos da COVID-19. Os autores informam que todos os pacientes com coinfeção sobreviveram e nenhum evoluiu para a coccidioidomicose disseminada.

Um caso de coccidioidomicose disseminada em um paciente com pneumonia prolongada pela COVID-19 foi relatado por Ko e Lee (2021). Um homem de 65 anos com diabetes tipo II foi hospitalizado com COVID-19 apresentando dispnéia, sem febre. Em razão da baixa oxigenação sanguínea e da prolongada pneumonia pelo SARS-CoV-2, foi necessário o uso de esteroides e suplementação de oxigênio de 4 litros por hora por cânula nasal. A radiografia do tórax demonstrou uma série de opacidades reticulares e nódulos periféricos. A tomografia computadorizada com angiograma não evidenciou embolia pulmonar, porém revelou uma notável progressão da pneumonia multifocal com opacidades, consolidações centrais e inúmeros pequenos nódulos. Esse achado sugeriu a possibilidade de tuberculose, e o tratamento com antibacteriano mostrou-se ineficaz. O paciente apresentou, após alguns dias, lesões cutâneas rosadas inferiores a um centímetro nas coxas, e o material das lesões foi biopsiado. O quadro clínico deteriorou-se rapidamente e o paciente evoluiu para o óbito em decorrência de falência renal. Nas amostras de sangue, líquor e das lesões cutâneas obtidas antes do óbito do paciente foi identificado *Coccidioides* spp..

Nielsen et al. (2021) relataram um caso de um paciente do sexo masculino de 52 anos, obeso, com diabetes mellitus não controlada, que compareceu ao hospital apresentando falta de ar, tosse, falta de apetite e febre por quatro dias. O paciente testou positivo para COVID-19, e apresentava hipóxia severa, além de cetoacidose diabética. No segundo dia de internação, o paciente

foi transferido para a Unidade de terapia Intensiva e intubado. A radiografia de tórax revelou pneumonia multifocal com opacidade heterogênea, com maior intensidade no pulmão direito. Os exames radiográficos subsequentes mostraram uma piora das opacidades multifocais e infiltrados, com o desenvolvimento de efusões pleurais. O quadro clínico agravou-se com a apresentação de opacidades nos espaços alveolares e intersticiais. Foi realizado o tratamento com Dexametasona, Remdesivir, plasma de convalescente, anticoagulante e antibióticos por 20 dias. Apesar da terapia medicamentosa abrangente, o paciente necessitou de oxigenoterapia intensa e apresentou episódios de febre superior a 40°C. A falência respiratória incontável foi a causa da morte do paciente. As amostras recolhidas do lavado broncoalveolar no décimo dia da internação do paciente foram semeadas em meios artificiais de cultura e após 11 dias de incubação o crescimento obtido foi identificado como *Coccidioides* spp. O paciente evoluiu para o óbito no mesmo dia do diagnóstico da infecção fúngica.

Moradi e Rivero-Moradrega (2021) apresentaram um relato de caso de reativação de uma infecção latente por *Coccidioides* no curso da COVID-19. O paciente do sexo masculino de 65 anos, com diabetes mellitus insulino dependente, foi internado com febre, falta de ar, tosse e desconforto torácico. O paciente apresentava pressão sanguínea de 156/76 mmHg, frequência cardíaca de 91 bpm, frequência respiratória de 22 movimentos por minuto, temperatura corporal de 38,8°C. O exame de PCR foi positivo para SARS-CoV-2. O exame radiográfico revelou opacidades heterogêneas com comprometimento bilateral dos pulmões. O paciente recebeu suplementação de oxigênio, antibioticoterapia, terapia antiviral com Remdesivir e terapia com plasma de convalescente. O paciente também foi medicado com esteroides para o controle da resposta imune exacerbada decorrente da COVID-19. O teste QuantiFERON gold foi positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. No dia da admissão do paciente, o teste de IgG para *Coccidioides* foi positivo, porém o teste de fixação de complemento foi negativo. Após o período de internação, o paciente evoluiu para o óbito. Os resultados dos exames recebidos após a morte do paciente revelaram positividade para IgG e IgM anti-*Coccidioides* com títulos de 1:256. A cultura do material obtido por lavagem broncoalveolar revelou a presença tanto de *Coccidioides posadasii* como de *Coccidioides immitis*.

Passeri et al. (2022) apresentaram um relato de caso de COVID-19 sobreposta a uma infecção disseminada de *Coccidioides* spp.. O paciente do sexo masculino, de 35 anos, apresentou-se na unidade hospitalar após duas semanas de sintomas progressivos de tosse, falta de ar e hemoptise. O paciente relatou que no ano anterior havia sido hospitalizado e foi prescrito o tratamento com Fluconazol para uma infecção fúngica pulmonar não especificada, porém não estava certo se havia cumprido o período recomendado da terapia antifúngica. O único sintoma persistente dessa infecção fúngica anterior foi uma relativa falta de ar. Ao exame clínico, foi registrada uma taxa de batimentos cardíacos de 140 bpm, taxa respiratória de 38 movimentos por minuto e nível de saturação de oxigênio no sangue de 93%. A temperatura corporal foi de 36,6°C. O exame de PCR foi positivo para SARS-CoV-2 e a sorologia para *Coccidioides* spp. foi positiva. A cultura do escarro e posterior confirmação microscópica evidenciou a positividade para o fungo dois dias depois. Os exames de imagem por tomografia computadorizada e radiografia de tórax revelaram uma cavitação no lobo superior do pulmão direito com uma aparente contiguidade a uma massa hilar e linfonodos, e foram observados inúmeros infiltrados em ambos os pulmões, além de incontáveis micronódulos miliares. Antes da testagem da sorologia para coccidioidomicose, suspeitou-se de tuberculose e foi iniciado o tratamento com Vancomicina, Azitromicina e Piperacilina-Tazobactam. Para o tratamento do SARS-CoV-2, foi administrado Remdesivir. Nos dias seguintes, o quadro respiratório do paciente foi progressivamente piorando e no terceiro dia o paciente foi intubado. Foi necessário o uso de vasopressores em decorrência da taquicardia compensatória para vasodilatação. No quarto dia da internação, o paciente evoluiu para o óbito em consequência de parada cardiorrespiratória.

Kole (2022) relatou a história clínica de um paciente do sexo masculino de 35 anos que havia sido diagnosticado com COVID-19. No período da infecção viral, o paciente apresentou febre de 38,9°C em períodos de febre intermitente, falta de ar, fadiga e mialgia difusa. Duas semanas depois, em função de uma suspeita de embolia pulmonar, foi realizado o teste de d-dímero, que obteve o valor de 844 ng/mL. O hemograma registrou leucocitose com predominância de neutrófilos. O exame radiográfico

revelou nódulos difusos nos lobos centrais de ambos os pulmões, sendo que muitos desses nódulos apresentavam opacidades vítreas no entorno. Também foi verificada adenopatia mediastinal e hilar. O paciente apresentava bom estado geral, com pulsação de 102 bpm e saturação de oxigênio sanguíneo de 96%. Apesar da tosse contínua, a auscultação de ambos os pulmões não revelou nenhuma anormalidade. Os demais exames físicos tampouco demonstraram alterações. Como os exames de imagem não apresentavam padrões consistentes com pneumonias comunitárias ou COVID-19, decidiu-se investigar a sorologia para coccidioidomicose, pois o paciente era oriundo de uma área endêmica. As sorologias de IgG e IgM foram positivas e a fixação de complemento apresentou título de 1:32. O paciente foi submetido a terapia antifúngica com Fluconazol por três meses. Durante o tratamento, os sintomas foram gradualmente diminuindo e houve redução no tamanho dos nódulos pulmonares.

Krauth et al. (2021) avaliaram o quadro clínico de um homem de 23 anos que exercia atividades militares na Califórnia, Estados Unidos da América. Durante o período de atividade militar, o indivíduo apresentou febre e a testagem para SARS-CoV-2 por PCR foi positiva. No transcurso da infecção viral, não foram verificados sintomas respiratórios, e o paciente evoluiu para a cura. Após 30 dias, o paciente foi hospitalizado e reportou que nos 21 dias anteriores apresentou sudorese noturna, perda de peso de 14 quilos, dor nos ossos e úlceras na pele do ombro direito. Os exames clínicos revelaram linfadenopatia com leucocitose e acentuada eosinofilia (33%). A tomografia computadorizada de tórax demonstrou pontos difusos de opacidade nos pulmões, nódulos nos lobos médios, linfadenopatia mediastinal e hilar na região axilar direita. A biópsia do linfonodo da axila direita revelou linfadenite granulomatosa com a presença de elementos fúngicos. A biópsia das lesões cutâneas demonstrou esférulas com células gigantes multinucleadas, consistentes com *Coccidioides* spp. A sorologia para IgM e IgG anti-*Coccidioides* foi positiva, com título de fixação de complemento de 1:64. Foi iniciada a terapia antifúngica com Anfotericina B porém, aos 14 dias de tratamento, em razão de danos hepáticos, foi substituída por Itraconazol, com a progressiva cessação dos sinais e sintomas.

Luoma e Crouch (2021) informaram sobre o caso de uma infecção pulmonar oportunista por *Coccidioides* spp. posterior à pneumonia por COVID-19. O paciente de 52 anos do sexo masculino compareceu ao hospital com tosse não-produtiva, dor pleural no lado esquerdo, febre, calafrios e sudorese. Quatro semanas antes, o paciente havia sido diagnosticado com pneumonia decorrente da COVID-19, e recuperou-se dos sintomas respiratórios após sete dias. Dez dias depois, desenvolveu um novo evento de tosse. A imagem radiográfica revelou um novo infiltrado e o tratamento com dois antibióticos não foi eficaz. Um novo exame radiográfico mostrou uma imagem sugestiva de bola fúngica. Os exames de imagem posteriores evidenciaram um aumento da massa fúngica com necrose central e efusão pleural, além de linfadenopatia mediastinal. O exame do material oriundo do lavado broncoalveolar revelou a presença de esférulas, sugestivas de *Coccidioides immitis*. A cultura do material foi positiva para *Coccidioides*. O teste sorológico foi positivo para IgM e negativo para IgG anti-*Coccidioides*. O paciente foi tratado com Fluconazol, com rápida resolução da febre e melhora da tosse e da dor torácica.

Adetiloye et al. (2022) reportou o caso clínico de um homem de 64 anos com pneumonia decorrente da COVID-19 de curso prolongado recém-tratada com uso de esteroides, tocilizumab, e antibióticos de amplo espectro. O paciente compareceu ao setor de emergência com queixa de hemoptise por dois dias, tosse produtiva, falta de ar, suores noturnos, e perda de peso. A avaliação física preliminar mostrou que o paciente apresentava taquicardia e crepitações na auscultação do pulmão no lobo superior esquerdo. O hemograma revelou leucocitose. O raio-x mostrou opacificação e uma lesão cavitária no lobo superior do pulmão esquerdo. A tomografia computadorizada de tórax confirmou a lesão cavitária, revelando ainda uma massa de preenchimento, além de adenopatia mediastinal e hilar. A sorologia apresentou positividade para *Aspergillus* (galactomanano) – que confirma a aspergilose invasiva, provável causadora da cavitação – além de IgM positivos para *Coccidioides* spp. e *Histoplasma* spp. O paciente foi tratado com Itraconazol e recebeu alta. Os exames de imagem realizados dois meses depois da alta médica demonstraram a diminuição da lesão cavitária e o paciente reportou notável melhora dos sintomas.

Um caso de coccidioidomicose pulmonar com cavitação gigante, bola fúngica e hemoptise posterior à COVID-19 foi apresentado por Narang et al. (2022). O paciente do sexo masculino, 48 anos, com diabetes mellitus e coccidioidomicose não

tratada, além de infecção recente pelo SARS-CoV-2, apresentou hemoptise, suores noturnos e perda não-intencional de mais de 20 quilos de massa corporal. O diagnóstico de coccidioidomicose foi realizado sete anos antes da presente avaliação de caso, sem que o indivíduo realizasse terapia antifúngica. Três anos após o primeiro diagnóstico, houve o primeiro evento de reativação e o exame de imagem revelou uma cavitação no lobo inferior do pulmão direito de 4,6cm x 3,7cm, além de pneumotórax e fístula broncopulmonar. A sorologia de fixação de complemento anti-*Coccidioides* apresentou nesse momento título de 1:32. O paciente foi submetido a uma intervenção cirúrgica, tratamento com Fluconazol e recebeu alta médica. Nos dois anos seguintes, o paciente reportou que a terapia com antifúngicos não foi realizada de forma contínua. Nesse período, os títulos de fixação de complemento foram de 1:4. No ano seguinte, o paciente foi diagnosticado com COVID-19 sem necessidade de suplementação de oxigênio ou esteroides. Após recuperação da COVID-19, o paciente apresentou febre de 38,8°C, taquicardia, taquipneia, hipóxia e foi necessário o uso de oxigenoterapia por cânula nasal. A tomografia computadorizada revelou uma grande cavitação de 11cm x 7cm x 8,3 cm, com uma massa central preenchendo esse espaço. Os títulos de fixação de complemento para *Coccidioides* spp. subiram para 1:32 e a hemoglobina glicosada foi de 12,5%. A broncoscopia revelou diversos nódulos mucoides de tamanho médio no ramo brônquico esquerdo e bronquite com evidência de sangramento anterior. A lavagem brônquica revelou micetoma por *Coccidioides* spp. O tratamento foi realizado com Fluconazol. Durante todo o tratamento o paciente apresentou hemoptise. Com a recuperação do estado geral de saúde, o paciente recebeu alta médica. Duas semanas depois retornou com os mesmos sintomas, e a medicação foi substituída por Anfotericina B, que resultou em recuperação mais rápida que o verificado no episódio anterior.

Matthew et al. (2021) descreveram o caso de um homem de 50 anos de idade, tabagista, com diabetes mellitus tipo 2, que compareceu a uma unidade hospitalar com queixa de tosse de início súbito e falta de ar. O paciente havia sido diagnosticado como positivo para SARS-CoV-2 um mês antes da apresentação dos sintomas que o levaram ao novo atendimento. Ao exame físico preliminar, apresentou taquicardia de 120 bpm, e hipóxia, com uma saturação de oxigênio de 88%. A auscultação revelou sons respiratórios diminuídos, hiperressonância com percussão, e expansão assimétrica da parede torácica no lado direito. O raio-X de tórax mostrou o desenvolvimento de pneumotórax, derrame pleural direito, efusão pleural direita e uma cavitação de 3,7cm x 2,9cm. A tomografia computadorizada do tórax mostrou que a lesão cavitária possuía uma bola fúngica no lobo inferior direito, bem como múltiplos nódulos cavitários nos lobos superiores bilaterais e no segmento superior dos lobos inferiores, sugestivo de coccidioidomicose pulmonar. A sorologia para *Coccidioides* spp. foi positiva, e iniciou-se a medicação com Fluconazol. O paciente recebeu alta médica após quatro semanas de terapia antifúngica.

Nassif et al. (2021) descreveram um caso de uma mulher de 67 anos que apresentou tosse persistente e fadiga um mês após a resolução dos sintomas da COVID-19. A interpretação da broncoscopia sugeriu uma infecção micobacteriana atípica (*Mycobacterium avium*). Dois meses após a primeira avaliação, os sintomas persistiam e os exames de imagem por radiografia computadorizada demonstraram diversos nódulos pulmonares inferiores a 1 cm e pequenas lesões escleróticas nos ossos. Passados mais dois meses, a tomografia computadorizada revelou novos nódulos em ambos os pulmões e o prolongamento de uma massa não identificada para músculos e articulações adjacentes. A interpretação do exame de imagem era consistente com uma doença metastática, sugerida a princípio como lipossarcoma. A biópsia da massa não identificada revelou uma infecção fúngica granulomatosa. O teste sorológico para coccidioidomicose foi negativo para IgM e positivo para IgG. O título para a reação de fixação de complemento foi de 1:32. Foi iniciado o tratamento com Fluconazol, com seguimento da situação de saúde da paciente por seis meses após a alta médica.

Um caso de coccidioidomicose em paciente com COVID-19 no México foi relatado por Sánchez e Ambriz (2022). Esses pesquisadores descreveram a evolução clínica de uma mulher de 39 anos que compareceu ao hospital com rinorreia, astenia, perda de olfato e paladar, tosse, dor no hemitórax direito, falta de ar e febre de 38°C. Com a confirmação diagnóstica pelo resultado positivo para COVID-19 por PCR, foi iniciado o tratamento com esteroides e analgésicos. Após a melhora do

quadro clínico em duas semanas, a paciente apresentou falta de ar de maneira súbita, sendo atendida no serviço de urgência do Hospital Geral de Tijuana, onde recebeu oxigenação suplementar. A radiografia do tórax evidenciou uma lesão radiopaca nas regiões supradiafragmática externa direita, e hilar direita e esquerda. A tomografia computadorizada exibiu ainda lesão hilar direita e ampla zona de opacidade no pulmão esquerdo. O leucograma revelou aumento de linfócitos com prevalência de neutrófilos. O tratamento foi iniciado com Levofloxacino. A pneumonia evoluiu, sendo necessário o uso de ventilação mecânica e internação em uma Unidade de Terapia Intensiva. Após diversas hipóteses diagnósticas, como infecção secundária por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Aspergillus* spp., foi iniciada terapia antifúngica com Voriconazol enquanto aguardava-se o crescimento no cultivo de secreção brônquica. O resultado da cultura revelou crescimento de *Coccidioides immitis*. O tratamento com Voriconazol foi substituído por Anfotericina B. Mesmo com o tratamento, a paciente evoluiu para o óbito por choque séptico.

Chen et al. (2021) apresentaram um relato de caso de coccidioidomicose subsequente à COVID-19 em um paciente atendido em um hospital de Los Angeles, Califórnia, Estados Unidos da América. Um paciente do sexo masculino, de nacionalidade mexicana, com 65 anos, diabético insulino dependente com controle inadequado da glicemia, foi diagnosticado com COVID-19. Após cinco dias de internação, o paciente recebeu alta médica em condição estável, com prescrição de Dexametasona para nove dias e suplementação de oxigênio a 2 litros por hora. Três semanas depois, desenvolveu febre de 38,3°C e continuou com o quadro de falta de ar, necessitando ainda de suplementação de oxigênio a 2 litros por hora. A tomografia computadorizada do tórax demonstrou lesões difusas, nodulares, regiões opacas e espaços vazios consolidados no pulmão, além de linfadenopatia bilateral e mediastinal. Esse achado radiográfico foi atribuído ao SARS-CoV-2, apesar do PCR negativo nessa ocasião. O paciente foi submetido a antibioticoterapia por 19 dias. O teste de PCR para diagnóstico da tuberculose foi negativo, e foi dada alta médica ao paciente com suporte de oxigenoterapia em seu domicílio. Passados dez dias, o paciente retornou ao hospital em estado de saúde crítico, apresentando estado mental alterado, febre recorrente e hipóxia. O exame de imagem do pulmão demonstrou um aumento da opacidade e inúmeros nódulos com padrão miliar. Mesmo com o suporte de antibioticoterapia, o paciente necessitou de intubação. No sétimo dia da internação, iniciou-se o tratamento com antibióticos de amplo espectro. No décimo-sexto dia, o paciente apresentou máculas rosadas ou púrpuras de 1mm a 3mm nas extremidades inferiores. O estado do paciente deteriorou rapidamente e foram adotadas medidas paliativas. Após a morte do paciente, a cultura de amostras de tecidos foram positivas para *Coccidioides immitis* e *Candida albicans*. A análise histopatológica do tecido cutâneo revelou diversas esférulas sugestivas de *Coccidioides immitis*. A análise sorológica do líquido apresentou títulos de fixação de complemento para *Coccidioides* de 1:16, e a análise de antígenos no sangue apresentou uma taxa de positividade superior ao limite de determinação.

Bui et al. (2022) relataram um caso de um paciente do sexo masculino, com 56 anos de idade, trabalhador da construção civil, com histórico de pneumonia por COVID-19 seis meses antes de ser internado em um hospital no México. O paciente apresentava falta de ar, tosse, dor torácica no lado direito, suores noturnos e perda de peso de mais de 22 quilos nos três meses anteriores à internação. No momento da admissão, o paciente apresentava taquicardia, taquipneia e hipóxia. O exame clínico revelou ainda sudorese intensa, e respiração ruidosa, além de múltiplas disfunções fisiológicas. A imagem de raio-X demonstrou intensa opacificação heterogênea nos dois pulmões. O paciente foi intubado e medicado com antibióticos de amplo espectro por suspeita clínica de pneumonia bacteriana. Com a piora do estado geral do paciente, foi necessário o uso de vasopressores e terapia de substituição renal contínua por indícios de choque séptico. A tomografia computadorizada revelou inúmeros nódulos pulmonares de 1mm a 4mm distribuídos nos dois pulmões com linfadenopatia mediastinal. Foi presumido o diagnóstico de tuberculose e iniciado o tratamento com Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol. A piora clínica do paciente e a suspeita de que a infecção tivesse origem fúngica orientou o tratamento posterior com Fluconazol, porém o paciente evoluiu para o óbito. O diagnóstico laboratorial de amostras de tecidos coletadas *post-mortem* foi submetida a diversos tipos de estudos. O

PCR para detecção de *Mycobacterium* foi negativo. A cultura do material do tecido pulmonar apresentou crescimento de fungos do gênero *Coccidioides*, confirmados por provas de DNA.

A avaliação dos relatos de caso revelou que o tratamento com uso de esteroides e a ocorrência de diabetes tiveram um maior impacto no prognóstico dos pacientes nos casos de coccidioidomicose concomitantes à infecção pelo SARS-CoV-2 ou no desenvolvimento da micose no período posterior à COVID-19. A sistematização desses dados é demonstrada no Quadro 1.

Quadro 1 – Aspectos clínicos relevantes nos casos de coccidioidomicose concomitantes à infecção pelo SARS-CoV-2 ou no desenvolvimento da micose no período posterior à COVID-19.

Referência	Momento de infecção pelo SARS-CoV-2 em relação à coccidioidomicose	Uso de esteroides	Diabetes	Manifestação da coccidioidomicose	Diagnóstico	Desfecho clínico
Shah et al. (2020)	Concomitante	Não	Sim	Primeira manifestação	Precoce	Alta médica
Chang et al. (2020)	Concomitante	Sim	Sim	Primeira manifestação	Precoce	Alta médica
Kabadi et al. (2022)	Concomitante	Sim	Não	Primeira manifestação	Precoce	Alta médica
Huff et al. (2022) (7 pacientes)	Concomitante	5 Sim 2 Não	2 Sim 5 Não	4 Reativações 3 Primeiras manifestações	Precoce	Alta médica
Ko e Lee (2021)	Concomitante	Sim	Sim	Primeira manifestação	Tardio	Óbito
Nielsen et al. (2021)	Concomitante	Sim	Sim	Primeira manifestação	Tardio	Óbito
Moradi e Rivero-Moradrega (2021)	Concomitante	Sim	Sim	Reativação	Tardio	Óbito
Passeri et al. (2022)	Concomitante	Não	Não	Reativação	Tardio	Óbito
Kole (2022)	Pós-COVID-19	Não	Não	Primeira manifestação	Precoce	Alta médica
Krauth et al. (2021)	Pós-COVID-19	Não	Não	Primeira manifestação	Precoce	Alta médica
Luoma e Crouch (2021)	Pós-COVID-19	Não	Não	Primeira manifestação	Precoce	Alta médica
Adetiloye et al. (2022)	Pós-COVID-19	Sim	Não	Primeira manifestação	Precoce	Alta médica
Narang et al. (2022)	Pós-COVID-19	Não	Sim	Reativação	Precoce	Alta médica
Matthew et al. (2021)	Pós-COVID-19	Não	Sim	Provável reativação	Precoce	Alta médica
Nassif et al. (2021)	Pós-COVID-19	Não	Não	Primeira manifestação	Tardio	Alta médica
Sánchez e Ambriz (2022)	Pós-COVID-19	Sim	Não	Primeira manifestação	Tardio	Óbito
Chen et al. (2021)	Pós-COVID-19	Não	Sim	Primeira manifestação	Tardio	Óbito
Bui et al. (2022)	Pós-COVID-19	Não	Não	Provável reativação	Tardio	Óbito

Fonte: Autores.

A análise dos resultados demonstra que o principal fator de risco de vida para os pacientes que desenvolvem coccidioidomicose concomitante ou posterior à COVID-19 é o diagnóstico tardio e consequente demora no início da terapia com

antifúngicos. Em todos os casos de diagnóstico tardio ou *post-mortem* houve um histórico de diagnósticos presumidos erroneamente antes da determinação de *Coccidioides* spp. como real agente causador da patologia pulmonar. Entre os oito casos cujos diagnósticos foram considerados tardios, sete (87,5%) evoluíram para o óbito. Considerando que todos os 24 casos de coccidioidomicose avaliados ocorreram em indivíduos oriundos de áreas endêmicas e que as sorologias eram indiscutíveis provas da infecção pelo fungo em questão, infere-se que equívocos na formulação de hipóteses diagnósticas, com a demora na determinação do agente causador da pneumonia, tiveram impacto direto no mal prognóstico de um terço dos pacientes. O diagnóstico precoce e o tratamento com antifúngicos foram medidas suficientes para a contenção da coccidioidomicose e a alta médica.

Huff et al. (2022) apontam que o único fator de risco para a progressão ou desenvolvimento da coccidioidomicose foi o uso de Dexametasona para controle dos efeitos agudos da COVID-19. Embora o número de casos relatados em publicações científicas na atualidade seja pequeno e não permita uma avaliação sob a análise de significância estatística, o elevado número de pacientes diabéticos entre os indivíduos que desenvolveram a coccidioidomicose concomitante ou posterior à COVID-19 pode ser considerado alto (10/24). Sabe-se que a prevalência mundial de diabetes é estimada em 10,5% da população (Sun et al., 2022). Santelli et al. (2006) indicam, em momento anterior à pandemia, que a prevalência de diabetes entre pacientes com coccidioidomicose é de 13,4%. Um estudo abrangente da literatura médica desenvolvido por Saha et al. (2021) apontou que a prevalência de diabetes entre pacientes hospitalizados pela COVID-19 foi de 20%. A análise dos relatos de caso de pacientes afetados pelo SARS-CoV-2 que desenvolveram coccidioidomicose aponta que a prevalência desse distúrbio metabólico foi verificada em 71,4% desses indivíduos. Embora sejam necessários estudos mais aprofundados sobre o tema, consideramos que há fortes indícios de que a diabetes constitui um fator de risco para o desenvolvimento da infecção por *Coccidioides* spp. durante a COVID-19 ou no momento posterior a essa virose. Uma hipótese para essa alta prevalência é a conjunção de fatores que enfraquecem o sistema imune na associação da COVID-19 com o diabetes. Acredita-se que os defeitos da resposta imune inata (incluindo disfunção de neutrófilos e macrófagos) como a disfunção da resposta imunitária adaptativa (incluindo linfócitos T) são responsáveis pela fraqueza do sistema imunitário contra agentes patogênicos invasores em indivíduos diabéticos (Berbudi et al., 2020). Em pacientes diabéticos que desenvolvem a COVID-19, a disfunção do sistema imune é exacerbada, pois a hiperglicemia afeta a imunidade inata ao impedir a produção de interferon, prejudica a quimiotaxia dos neutrófilos, a fagocitose, processos de atividade funcional das células imunes e diminuem os níveis de imunoglobulinas circulantes. Além disso, as altas taxas de liberação de citocinas e a redução de linfócitos T podem contribuir para uma menor eficiência do sistema imune em indivíduos diabéticos que desenvolvem a COVID-19 (Han et al., 2021; Pal e Banerjee, 2021). A dinâmica de contenção imune de *Coccidioides* spp. ainda é pouco conhecida, porém Ward et al. (2021) apontam que a resposta celular do epitélio pulmonar e do sistema imune seja o principal fator no combate a infecções recém-instaladas ou na contenção de focos latentes do fungo, e o imunocomprometimento em decorrência da COVID-19 ou a ação de corticosteroides na tentativa de evitar os efeitos deletérios da virose aguda afetam diretamente esse grupo de células. Essa resposta imune celular à infecção por *Coccidioides* spp., já deficiente em indivíduos diabéticos, torna-se ainda mais ineficaz no contexto da COVID-19, possibilitando a primo-infecção ou reativação da infecção anteriormente contida pela barreira imune celular.

O contexto da pandemia da COVID-19 pode ter ainda implicações epidemiológicas na incidência e distribuição dos pacientes com coccidioidomicose. A concentração de migrantes e buscadores de asilo na fronteira entre o México e Estados Unidos – região endêmica para a coccidioidomicose – pode expor uma população vulnerável tanto ao contágio do SARS-CoV-2 (Blue et al., 2021) como a infecção ou colonização fúngica pelo *Coccidioides*. Migrantes, refugiados e buscadores de asilos estão entre os grupos populacionais mais vulneráveis à COVID-19 em razão das condições inadequadas de transporte, habitação, saneamento, alimentação e acesso ao sistema de saúde, com taxas de infecção pelo SARS-CoV-2 mais altas que a média da população (Norberg et al., 2022). Esses indivíduos com infecção concorrente entre os dois patógenos ou com coccidioidomicose

posterior à COVID-19 podem escapar aos sistemas de controle epidemiológico seja pela evasão aos serviços oficiais de saúde no destino estadunidense pela falta de documentos migratórios, ou pelo possível desconhecimento da patogenia fúngica não-endêmica quando atendidos no retorno aos países de origem da América Latina. Pesquisas apontam que é cada vez mais comum o registro de casos de coccidioidomicose “importados” de zonas endêmicas do hemisfério ocidental para áreas não endêmicas em todo o mundo (Panackal et al., 2002; Díaz, 2018; Liang et al., 2018; Toda et al., 2019).

Ainda que a coccidioidomicose seja considerada endêmica no nordeste do Brasil e em regiões secas da América Central e América do Sul, não foram encontrados relatos de infecções por *Coccidioides* spp. nessas regiões relacionados à COVID-19. Tal fato pode ser resultado da baixa testagem e falta de diagnóstico nessas regiões. Micose sistêmicas são enfermidades negligenciadas que não fazem parte da Lista Nacional de Doenças e Agravos de Notificação Compulsória do Ministério da Saúde do Brasil e não são objeto de vigilância epidemiológica de rotina, o que dificulta a avaliação epidemiológica de como essas doenças afetam a saúde da população (Millington et al., 2018; Cordeiro et al., 2021). Ademais, falhas diagnósticas pelo desconhecimento dessa micose profunda, a mimetização da pneumonia causada pelo SARS-CoV-2 ou outros agentes microbianos, e a acentuada escassez de investigações sobre a coccidioidomicose na América Latina podem ser fatores de subestimação da real extensão dessa doença fúngica, especialmente no momento da pandemia, e a possível correlação entre a COVID-19 e a coccidioidomicose.

4. Conclusão

O contexto da COVID-19 e seu tratamento com corticosteroides podem facilitar a infecção por *Coccidioides* spp. ou a reativação de infecções latentes por esse fungo. Coccidioidomicose é uma doença altamente subreportada, e embora mais rara que outras micoses profundas responsáveis por infecções secundárias à COVID-19 ou incidentes no período de convalescência dessa virose, pode configurar um agravamento importante à saúde desses indivíduos. O principal risco à vida daqueles acometidos pela coccidioidomicose concomitante ou posterior à COVID-19 é o diagnóstico tardio, que resulta na não utilização de antifúngicos para o controle da infecção pelo *Coccidioides*. Diagnósticos errados podem ser influenciados por fatores diversos, como o desconhecimento da coccidioidomicose, a emulação de sinais e sintomas de outras patologias pulmonares na infecção pelo *Coccidioides*, e o foco de atenção centrado na virose aguda causada pelo SARS-CoV-2 sem a atenção devida a infecções fúngicas secundárias. O uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19 e a diabetes são os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento da infecção pelo *Coccidioides* spp. ou a reativação da infecção fúngica latente.

Sugerimos que pesquisas mais aprofundadas devam ser realizadas a fim de elucidar o possível impacto da COVID-19 no desenvolvimento ou reativação da coccidioidomicose em áreas endêmicas. A escassez de relatos de caso de coccidioidomicose concorrentes ou posteriores à COVID-19 em regiões endêmicas da América Latina pode ser reflexo da falta de diagnósticos, e o estado atual da epidemiologia nessa região é pouco conhecido. Essa micose é uma doença negligenciada e afeta majoritariamente a população rural e desassistida, porém não existem na atualidade estudos sobre a correlação entre COVID-19 e a coccidioidomicose no nordeste do Brasil, cuja investigação seria interessante uma vez que outras ondas pandêmicas do SARS-CoV-2 não podem ser descartadas. Da mesma forma, indicamos que exames laboratoriais de biópsia e de cultivo de material das vias aéreas e lesões cutâneas, além de sorologia para diagnóstico da coccidioidomicose devem ser incorporados à rotina de avaliação de infecções secundárias na COVID-19 e pneumopatias subsequentes à infecção pelo SARS-CoV-2, especialmente em indivíduos mais susceptíveis nas regiões de alta endemicidade.

Referências

Adetiloye, A. O., Ghosh, K., Villavicencio, C., Velasquez, M. R., Oliva, M., Delgado Lazo, V., Trenard, N., & Poor, A. (2022). Chronic Pulmonary Aspergillosis Occurring Post Treatment of COVID-19 Pneumonia with Tocilizumab. *C61. Breaking the Mold*, A4518–A4518. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A4518

- Aduroja, O., Okudo, J., & Padilla, A. (2021). Disseminated Coccidioidomycosis Presenting as Septic Shock with Multiorgan Failure. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2021, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2021/8837493>
- Benedict, K., Williams, S., Beekmann, S. E., Polgreen, P. M., Jackson, B. R., & Toda, M. (2021). Testing Practices for Fungal Respiratory Infections and SARS-CoV-2 among Infectious Disease Specialists, United States. *Journal of Fungi*, 7(8), 605. <https://doi.org/10.3390/jof7080605>
- Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2020). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, 16(5), 442–449. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
- Blue, S. A., Devine, J. A., Ruiz, M. P., McDaniel, K., Hartsell, A. R., Pierce, C. J., Johnson, M., Tinglov, A. K., Yang, M., Wu, X., Moya, S., Cross, E., & Starnes, C. A. (2021). Im/Mobility at the US–Mexico Border during the COVID-19 Pandemic. *Social Sciences*, 10(2), 47. <https://doi.org/10.3390/socsci10020047>
- Boro, R., Iyer, P. C., & Walczak, M. A. (2022). Current Landscape of Coccidioidomycosis. *Journal of Fungi*, 8(4), 413. <https://doi.org/10.3390/jof8040413>
- Brandt, M. E., Gomez, B. L., & Warnock, D. W. (2011). *Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides*, and Other Dimorphic Fungi Causing Systemic Mycoses. Em J. Versalovic, K. C. Carroll, G. Funke, J. H. Jorgensen, M. L. Landry, & D. W. Warnock (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (1^o ed, p. 1902–1918). Wiley. <https://doi.org/10.1128/9781555816728.ch120>
- Brennan-Krohn, T., Yoon, E., Nishino, M., Kirby, J. E., & Riedel, S. (2018). Arthroconidia in lung tissue: An unusual histopathological finding in pulmonary coccidioidomycosis. *Human Pathology*, 71, 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.07.013>
- Bui, A., Shrivastava, S., & Seda, G. (2022). Disseminated Coccidioidomycosis Following COVID-19. *C61. BREAKING THE MOLD*, A4511–A4511. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A4511
- Chang, C. C., Senining, R., Kim, J., & Goyal, R. (2020). An Acute Pulmonary Coccidioidomycosis Coinfection in a Patient Presenting With Multifocal Pneumonia With COVID-19. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 8, 232470962097224. <https://doi.org/10.1177/2324709620972244>
- Chen, J. C., Wong, D., Rabi, S., Worswick, S., DeClerck, B., & Gibb, J. (2021). All That Coughs Is Not COVID-19: A Delayed Diagnosis of Disseminated Coccidioidomycosis Following Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(7), ofab246. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab246>
- Cheon, I. S., Li, C., Son, Y. M., Goplen, N. P., Wu, Y., Cassmann, T., Wang, Z., Wei, X., Tang, J., Li, Y., Marlow, H., Hughes, S., Hammel, L., Cox, T. M., Goddery, E., Ayasoufi, K., Weiskopf, D., Boonyaratanakomkit, J., Dong, H., ... Sun, J. (2021). Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. *Science Immunology*, 6(65), eabk1741. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abk1741>
- Cordeiro, R., Moura, S., Castelo-Branco, D., Rocha, M. F., Lima-Neto, R., & Sidrim, J. J. (2021). Coccidioidomycosis in Brazil: Historical Challenges of a Neglected Disease. *Journal of Fungi*, 7(2), 85. <https://doi.org/10.3390/jof7020085>
- Crum, N. F. (2022). Coccidioidomycosis: A Contemporary Review. *Infectious Diseases and Therapy*, 11(2), 713–742. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00606-y>
- Deus Filho, A. de, Deus, A. C. B. de, Meneses, A. de O., Soares, A. S., & Lira, A. L. de A. (2010). Manifestações cutâneo-mucosas da coccidioidomicose: Estudo de trinta casos procedentes dos estados do Piauí e Maranhão. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(1), 45–51. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000100006>
- Diaz, J. H. (2018). Travel-related risk factors for coccidioidomycosis. *Journal of Travel Medicine*, 25(1). <https://doi.org/10.1093/jtm/tay027>
- Febbo, J. A., & Ketani, L. (2021). Emerging Pulmonary Infections in Clinical Practice. *Advances in Clinical Radiology*, 3, 103–124. <https://doi.org/10.1016/j.yacr.2021.04.010>
- Fisher, M. C., Koenig, G. L., White, T. J., San-Blas, G., Negrone, R., Alvarez, I. G., Wanke, B., & Taylor, J. W. (2001). Biogeographic range expansion into South America by *Coccidioides immitis* mirrors New World patterns of human migration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(8), 4558–4562. <https://doi.org/10.1073/pnas.071406098>
- Galgiani, J. N., Ampel, N. M., Blair, J. E., Catanzaro, A., Johnson, R. H., Stevens, D. A., & Williams, P. L. (2005). Coccidioidomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 41(9), 1217–1223. <https://doi.org/10.1086/496991>
- Gorris, M. E., Treseder, K. K., Zender, C. S., & Randerson, J. T. (2019). Expansion of Coccidioidomycosis Endemic Regions in the United States in Response to Climate Change. *GeoHealth*, 3(10), 308–327. <https://doi.org/10.1029/2019GH000209>
- Han, M., Ma, K., Wang, X., Yan, W., Wang, H., You, J., Wang, Q., Chen, H., Guo, W., Chen, T., Ning, Q., & Luo, X. (2021). Immunological Characteristics in Type 2 Diabetes Mellitus Among COVID-19 Patients. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 596518. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.596518>
- Heaney, A. K., Head, J. R., Broen, K., Click, K., Taylor, J., Balmes, J. R., Zelter, J., & Remais, J. V. (2021). Coccidioidomycosis and COVID-19 Co-Infection, United States, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 27(5), 1266–1273. <https://doi.org/10.3201/eid2705.204661>
- Hoenigl, M., Seidel, D., Sprute, R., Cunha, C., Oliverio, M., Goldman, G. H., Ibrahim, A. S., & Carvalho, A. (2022). COVID-19-associated fungal infections. *Nature Microbiology*, 7(8), 1127–1140. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>
- Huff, D., Ampel, N. M., & Blair, J. E. (2022). Coccidioidomycosis and COVID-19 Infection. An Analysis from a Single Medical Center Within the Coccidioidal Endemic Area. *Mycopathologia*, 187(2–3), 199–204. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00629-6>
- Kabadi, A. A., Dewolf, S., & Crotty Alexander, L. E. (2022). A Tangled Web of COVID-19, Organizing Pneumonia, Pulmonary Emboli, and Reactivation of Pulmonary Coccidioidomycosis: A Case Report. *D107. Show Us What You've Got: Interesting Case Reports* A5455–A5455. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A5455

- Kirkland, T. N., & Fierer, J. (2018). *Coccidioides immitis* and *posadasii*; A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *Virulence*, 9(1), 1426–1435. <https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1509667>
- Kirkland, T. N., Stevens, D. A., Hung, C.-Y., Beyhan, S., Taylor, J. W., Shubitz, L. F., Duttke, S. H., Heidari, A., Johnson, R. H., Deresinski, S. C., Lauer, A., & Fierer, J. (2022). *Coccidioides* Species: A Review of Basic Research: 2022. *Journal of Fungi*, 8(8), 859. <https://doi.org/10.3390/jof8080859>
- Ko, J., & Lee, M. M. (2021). A Case of Disseminated Coccidioidomycosis in a Patient with a Prolonged Course of COVID-19 Pneumonia. *TP98. TP098 fungus among-us - rare fungal case reports*, A3997–A3997. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3997
- Kole, A. (2022). What is the cause of this patient's persistent fever? *JAAPA*, 35(8), 62–63. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000832652.64634.66>
- Kollath, D. R., Miller, K. J., & Barker, B. M. (2019). The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence*, 10(1), 222–233. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1589363>
- Krauth, D. S., Jamros, C. M., Rivard, S. C., Olson, N. H., & Maves, R. C. (2021). Accelerated Progression of Disseminated Coccidioidomycosis Following SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. *Military Medicine*, 186(11–12), 1254–1256. <https://doi.org/10.1093/milmed/usab132>
- Laniado-Laborín, R., Arathoon, E. G., Canteros, C., Muñoz-Salazar, R., & Rendon, A. (2019). Coccidioidomycosis in Latin America. *Medical Mycology*, 57(Supplement_1), S46–S55. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy037>
- Liang, G., Shen, Y., Lv, G., Zheng, H., Mei, H., Zheng, X., Kong, X., Blechert, O., Li, D., & Liu, W. (2018). Coccidioidomycosis: Imported and possible domestic cases in China: A case report and review, 1958–2017. *Mycoses*, 61(7), 506–513. <https://doi.org/10.1111/myc.12750>
- Luoma, K., & Crouch, D. R. (2021). Opportunistic Coccidioides Pulmonary Infection Following COVID-19 Pneumonia. *TP100. TP100 UNEXPECTED COVID-19 CASE REPORTS*, A4082–A4082. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A4082
- Mathew, J., Cherukuri, S. V., & Dihowm, F. (2021). SARS-CoV-2 with concurrent coccidioidomycosis complicated by refractory pneumothorax in a Hispanic male: A case report and literature review. *World Journal of Respiratory*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.5320/wjr.v11.i1.1>
- Millington, M. A., Nishioka, S. de A., Martins, S. T., Santos, Z. M. G. dos, Lima, F. E. F. de, & Alves, R. V. (2018). Paracoccidioidomycose: Abordagem histórica e perspectivas de implantação da vigilância e controle. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 27(esp). <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000500002>
- Mina, S., Yaakoub, H., Annweiler, C., Dubée, V., & Papon, N. (2022). COVID-19 and Fungal Infections: A Double Debacle. *Microbes and Infection*, 105039. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2022.105039>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G., The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moradi, N., & Rivero-Moragrega, P. (2021). Reactivation of pulmonary *Coccidioides* in the setting of COVID-19 infection. *Chest*, 160(4), A342. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.344>
- Narang, V. K., Dao, K., Jarataniyan, S., D'Assumpcao, C., Kuran, R., Munoz, A., & Heidari, A. (2022). Pulmonary Giant Cavitary Coccidioides With Fungal Ball and Hemoptysis. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 10, 232470962210848. <https://doi.org/10.1177/23247096221084852>
- Nassif, E. F., Maloney, N., Conley, A. P., & Keung, E. Z. (2021). Disseminated Coccidioidomycosis Following COVID-19 Mimicking Metastatic Thoracic Relapse of Well-Differentiated Liposarcoma: A Case Report. *Frontiers in Medicine*, 8, 715939. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.715939>
- Nielsen, M. C., Reynoso, D., & Ren, P. (2021). Closing the Brief Case: A Fatal Case of SARS-CoV-2 Coinfection with *Coccidioides* in Texas—Another Challenge We Face. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(8), e00164-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.00164-21>
- Norberg C. M. B. M., Norberg, P. R. B. M., Norberg, A. N., Matos, A. A. L., Guerra-Sanches, F. B., Manhães, F. C., & Mangiavacchi, B. M. (2021a). Candida infections associated with COVID-19: an underestimated risk. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(9), 48–64. <https://doi.org/10.20959/wjpps20219-19930>
- Norberg, A. N., Norberg P. R. B. M., Norberg, C. M. B. M., Guerra-Sanches, F. G. Manhães, F. C., Matos, A. L., & Mangiavacchi B. M. (2021b). Impact of the Aspergillus spp. infection in severe COVID-19 patients. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(10), 120–133. <https://doi.org/10.20959/wjpps202110-20271>
- Norberg, P. R. B. M., Manhães, F. C., Matos, A. A. L., Ferreira-Filho, R. M., Norberg, C. M. B. M., Cruz, M. C., Mangiavacchi, B. M., & Norberg, A. N. Migrants, asylum seekers and refugees at the context of COVID-19: a highly vulnerable key population in pandemic times. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 11(2), 188–199. <https://doi.org/10.20959/wjpps20222-21267>
- Pal, R., & Banerjee, M. (2021). Are people with uncontrolled diabetes mellitus at high risk of reinfections with COVID-19? *Primary Care Diabetes*, 15(1), 18–20. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.08.002>
- Panackal, A. A., Hajjeh, R. A., Cetron, M. S., & Warnock, D. W. (2002). Fungal Infections among Returning Travelers. *Clinical Infectious Diseases*, 35(9), 1088–1095. <https://doi.org/10.1086/344061>
- Parish, J. M., & Blair, J. E. (2008). Coccidioidomycosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(3), 343–349. <https://doi.org/10.4065/83.3.343>
- Passeri, M. F., Villafuerte, D. B., Qazi, R., & Deliz, R. J. (2022). Fulminant Superimposed Covid-19 Pneumonia on Coccidioidomycosis Disseminated Infection. *Journal of Infectious Diseases & Case Reports*, 1–6. [https://doi.org/10.47363/JIDSCR/2022\(3\)165](https://doi.org/10.47363/JIDSCR/2022(3)165)
- Peláez-Jaramillo, C. A., Jiménez-Alzate, M. D. P., Araque-Marin, P., Hung, C.-Y., Castro-Lopez, N., & Cole, G. T. (2021). Lipid Secretion by Parasitic Cells of *Coccidioides* Contributes to Disseminated Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 592826. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.592826>

- Saha, S., Al-Rifai, R. H., & Saha, S. (2021). Diabetes prevalence and mortality in COVID-19 patients: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 20(1), 939–950. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00779-2>
- Sánchez, K. A., & Ambriz, D. P. (2022). Coccidioidomycosis en paciente con COVID-19. Reporte de caso en la Unidad de Terapia Intensiva. *Medicina Crítica*, 36(4), 249–253. <https://doi.org/10.35366/105797>
- Santelli, A. C., Blair, J. E., & Roust, L. R. (2006). Coccidioidomycosis in patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*, 119(11), 964–969. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.033>
- Segrelles-Calvo, G., de S Araújo, G. R., & Frases, S. (2020). Systemic mycoses: A potential alert for complications in COVID-19 patients. *Future Microbiology*, 15(14), 1405–1413. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0156>
- Shah, A. S., Heidari, A., Civelli, V. F., Sharma, R., Clark, C. S., Munoz, A. D., Ragland, A. S., & Johnson, R. H. (2020). The Coincidence of 2 Epidemics, Coccidioidomycosis and SARS-CoV-2: A Case Report. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 8, 232470962093054. <https://doi.org/10.1177/2324709620930540>
- Shah, D. A., James, S., Uche, I. U., Sharer, R., & Radhakrishnan, P. (2021). Cutaneous and Pulmonary Manifestations: COVID-19 Virus or Coccidioidomycosis? *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.15060>
- Sous, R., Levkivska, Y., Sharma, R., Jariwal, R., Amodio, D., Johnson, R. H., Heidari, A., & Kuran, R. (2022). Two Cases of Miliary and Disseminated Coccidioidomycosis Following Glucocorticoid Therapy and Literature Review. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 10, 232470962110519. <https://doi.org/10.1177/23247096211051928>
- Stockamp, N. W., & Thompson, G. R. (2016). Coccidioidomycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(1), 229–246. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.008>
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Swain, S., Sharma, K., Ray, A., Vyas, S., Singh, G., Joshi, M., Jain, D., Xess, I., Sinha, S., & Wig, N. (2022). Post-COVID-19-Invasive Pulmonary Mycosis. *Libyan International Medical University Journal*, 07(01), 007–011. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750711>
- Toda, M., Gonzalez, F. J., Fonseca-Ford, M., Franklin, P., Huntington-Frazier, M., Gutelius, B., Kawakami, V., Lunquest, K., McCracken, S., Moser, K., Oltean, H., Ratner, A. J., Raybern, C., Signs, K., Zaldivar, A., Chiller, T. M., Jackson, B. R., & McCotter, O. (2019). Notes from the Field: Multistate Coccidioidomycosis Outbreak in U.S. Residents Returning from Community Service Trips to Baja California, Mexico — July–August 2018. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(14), 332–333. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6814a5>
- Ward, R. A., Thompson, G. R., Villani, A.-C., Li, B., Mansour, M. K., Wuethrich, M., Tam, J. M., Klein, B. S., & Vyas, J. M. (2021). The Known Unknowns of the Immune Response to Coccidioides. *Journal of Fungi*, 7(5), 377. <https://doi.org/10.3390/jof7050377>
- Williams, S. L., & Chiller, T. (2022). Update on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Coccidioidomycosis. *Journal of Fungi*, 8(7), 666. <https://doi.org/10.3390/jof8070666>
- Zavala, A., & Stark, C. M. (2021). Chest Pain and Fever in a Healthcare Provider During the Global Coronavirus Pandemic. *Military Medicine*, usab435. <https://doi.org/10.1093/milmed/usab435>